

① Int. Cl.
C 07 d 55/06
C 07 d 63/04
A 61 k 27/00
A 61 d 7/00
A 01 k 45/00

② 日本分類
18 E 391.3
16 E 431
16 E 432
16 E 463
16 E 461
30 B 4
30 B 0
30 C 0

③ 日本国特許庁

特 許 公 報

④ 特許出願公告

昭49-46622

⑤ 公告 昭和 49 年(1974)12月 11 日

発明の数 5

(全 14 頁)

I

⑥ 新規トリアゾール類の製法

⑦ 特 願 昭 4 6 - 7 3 9 4 1

⑧ 出 願 昭 4 6 (1 9 7 1) 9 月 2 3 日

優先権主張 ⑨ 1 9 7 0 年 9 月 2 5 日 ⑩ アメリ 5

カ国 ⑪ 7 5 7 8 5

公 開 昭 4 7 - 7 1 2 0

⑫ 昭 4 7 (1 9 7 2) 4 月 1 8 日

⑬ 発 明 者 ジョン・ジェイムズ・バルドウィン

アメリカ合衆国ペンシルヴァニア・
ランズデール・ローリング・ビル・
ファームズ・ワゴン・フィール・
ロード

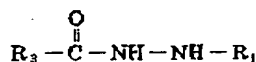
同 フレデリック・チャールズ・ノグ
エロ
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア・
バーウイン・ベアー・ロード
7 8 6

⑭ 出 願 人 ノルク・エンド・カンパニー・イ 20
ンコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージー・
ロホウエー・イースト・リンカー
ン・アグエニユー 1 2 6

⑮ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外 2 名 25

⑯ 特許請求の範囲

1 式



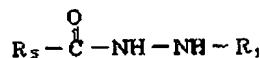
の化合物を、式 $R_5 - \overset{\overset{NH}{\parallel}}{C} - OW$ の化合物と反応させ、その得られた中間体を高温で加熱することを特徴とする式：

の化合物の製法。

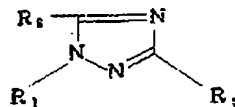
(式中 R_1 は水素または低級アルキルを示し；

R_3 はビリジメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテロ原子 1 ~ 2 を含有する 5 または 6 員ヘテロアリアル環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し；そして R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子 1 ~ 2 を含有する無置換又は低級アルキル置換 6 員ヘテロアリアル環を示し；
 R_3 がビリジルまたは置換ビリジルの場合は R_3 はビリジル、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とし；そして W は低級アルキルである)。

2 式



の化合物を、式 $R_5 - \overset{\overset{NH}{\parallel}}{C} - OW$ の化合物と反応させ、その結果の中間体を高温で加熱することを特徴とする式：

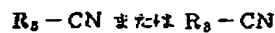


35 (式中の R_1 は低級アルキルを示し； R_3 はビリジメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテ

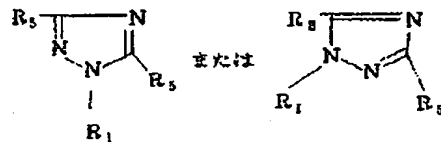
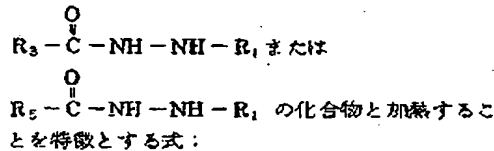
3

ロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリール環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し； R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリール環を示し、そしてWは低級アルキルを示す)の化合物の製法。

3 式



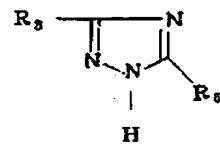
の化合物を低級アルカノール中でアルカリ金属と反応させ、その結果の混合物を式



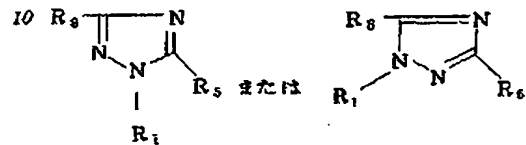
(式中の R_1 は水素または低級アルキルを示し； R_5 はピリジリメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリール環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し；そして R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリール環を示し； R_5 がピリジリまたは置換ピリジリの場合は R_5 はピリジリ、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とする)の化合物の製法。

4 式

4



の化合物をアルキル化剤と反応させることを特徴とする式；

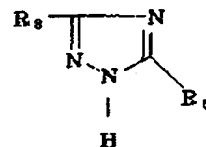


15

(式中の R_1 は低級アルキルまたはベンジルを示し； R_5 はピリジリメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6

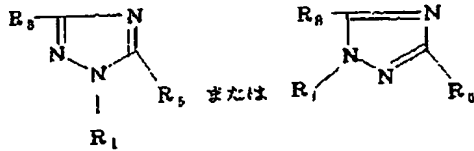
員ヘテロアリール環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し；そして R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリール環を示し； R_5 がピリジリまたは置換ピリジリの場合は R_5 はピリジリ、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とする)の化合物の製法。

5 式



の化合物をアシル化剤と反応させることを特徴とする式；

5



(式中の R_1 はアルカノイルまたはカルバモイルであり; R_2 はビリジルメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリアル環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、または低級アルキルアミノである置換フェニルであり;そして R_3 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリアル環を示し; R_2 がビリジルまたは置換ビリジルである場合は R_3 はビリジル、フェニル、または低級アルキルスルフェニル以外のものであることを条件とする)の化合物の製法。

発明の詳細な説明

本発明は3-および5-一位置で置換され、1-一位置に光学的置換体を持つトリアゾールの1部類に関するものである。1-一位置での置換体はアルキル、アルカノイル、カルバモイル、またはベンジル基である。3-および5-一位置での置換体はアリールまたはヘテロアリール基、またはそれらから誘導される基である。

3-および5-一位置で置換され、1-一位置に光学的置換体を持つトリアゾールが提供されている。この新規置換トリアゾールの製法が記述されている。この置換トリアゾールは抗痛風および抗過尿酸血症剤として有用である。1つの置換トリアゾールを活性成分として含有し、痛風および過尿酸血症の処置に有用な組成物もまた提供されている。

ここに記述されている置換トリアゾールは抗痛風および抗過尿酸血症剤としての用途を持っている。

痛風は人間および低級動物、特に鳥類および昆虫類をおかす症状であり、血液中の尿酸過剰をきたすプリン代謝の悪化、急性関節炎の発作、および関節の軟骨に石灰性沈着物の生成を特徴とする。この沈着物は主として尿酸塩または尿酸で形成さ

6

れている。過尿酸血症は血液中の尿酸過剰を特徴とする症状である。

尿酸は体内における生化学的機能には何ら役立たず、プリン代謝の最終生成物にすぎない。各種

5 化学工程中で主要な役割を演ずるプリン塩基のアデニンおよびグアニンは、ともに体内において尿酸を生ぜしめることは斯界でよく知られている。アデニン酸およびグアニン酸は遊離プリン塩基へ分解代謝酵素により転化される。この遊離プリン塩基の一部はプリンリボヌクレオチドへ転化され、残部は遊離塩基のキサンチンおよびヒポキサンチンへ酸化される。単一酵素のキサンチンオキシダーゼはキサンチンおよびヒポキサンチンを尿酸へ排出のために転化する。

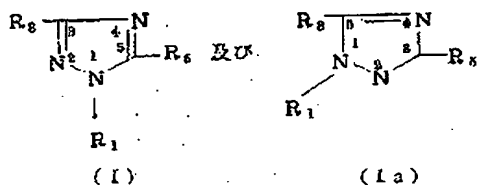
15 人体のプリン合成はグルタミン拮抗物質のアザセリンおよび6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシンによりホルミルグリニンイミドリボテドの段階で抑制できるが、この目的のために、それらを臨床的に使用することは望ましくない副作用の高影響で阻まれている。近年、痛風に悩まされている患者の尿酸過剰水準を調査した薬剤の使用により調整する試みに重要な進歩がなされた。尿酸合成はヒポキサンチンの構造異性体である化合物4-オキシピラゾール〔3,4-d〕-ビリミジンのアロプリノールの使用により有効に阻止される。アロプリノールはヒポキサンチンおよびキサンチンの両方を尿酸へ転化させる役をする酵素キサンチンオキシダーゼの特効抑制剤として作用する。この化合物を痛風に悩まされている患者に投与した直接的結果として、普通なら尿中で終る尿酸の一部がオキシプリン、ヒポキサンチン、およびキサンチンで置き換えられ、かくして血清および尿中の尿酸の含量が非常に減少することとなる。アザチオプリンもまた尿酸の異状量を生成する恐れのある過剰のプリン合成を抑制するために、痛風に悩まされている患者に使用されている。アセチルサルチル酸、チオフェニルピラゾリン、およびフェニルブタゾンのようなその他の化合物が痛風処置に使用されている。しかしながら、痛風処置に使用される現存化合物の多くは痛風性関節炎または過尿酸血症を生ぜしめる症状に関係はするが、効果はない炎症およびその他の徴候を導きばりにしている。かくして、過尿酸血症に関連する他の異状症状の処置のため同様に、痛風の予

防処置に使用できる化合物の必要性は依然として存在している。

本発明の主題である置換トリアゾールは酵素やサンチンオキシダーゼの作用を抑制し、かくして血清および尿中の尿酸含量を減少させるために、有効な抗痛風および抗過尿酸血症剤であることが発見された。抗痛風および抗過尿酸血症剤としてのそれらの用途に加えて、これらの置換トリアゾールは利尿および血圧降下剤の作用を持っている。および血圧降下剤である新規置換1, 2, 4-トリ

アゾールを提供することにある。この新規置換トリアゾールの製法が記述されている。このトリアゾールのアルカリ金属とアルカリ土類金属の塩、および3または5位置の置換体が少なくとも1個の塩基性窒素を含有する場合は、その調剤に採用し得る第四および酸付加塩も本発明の範囲内にある。

本発明の主題である新規1, 2, 4-トリアゾールは構造的には次のように叙述できる：



(式中のR₁は低級アルキル、低級アルカノイル、ベンジル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、またはジ低級アルキルカルバモイルを示し；R₂はビリジルメチル(ピコリル)、フェニル、ナフチル、キノリルやシノリルまたは酸素、イオウ、および窒素のグループの1~2個のヘテロ原子を含有し、所望なら1~2個の低級アルキル基で置換し得る5または6員ヘテロ環のようなヘテ

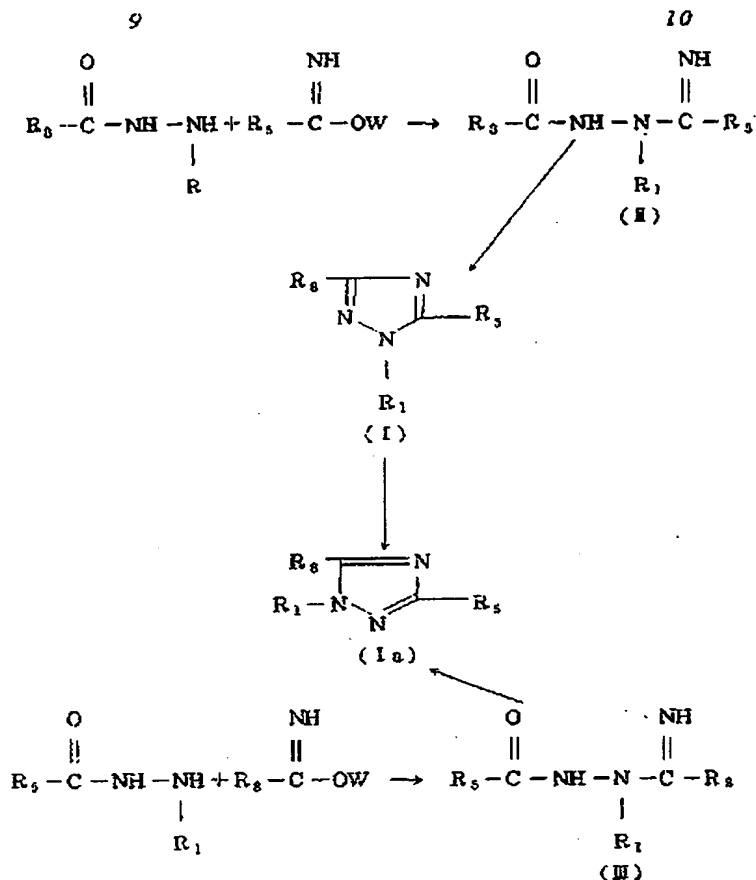
ロアリアル、またはフェニル基が塩素や臭素またはフエニルを示し；R₃はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリアル環を示し；R₄がビリジルまたはアルキルビリジルの場合はR₂はビリジルまたはアルキルビリジルの場合、フェニル、またはアルキルフェニル以外のものであることを条件とする)。R₄がナフチル基である場合は、このナフチル基はナフチル基の1または2位置でトリアゾール環に接合される。

本発明の化合物が低級アルキル基を含有するときは、かかる基はメチル、エチル、プロピル、およびブチルのように1~5個の炭素原子を含有することが好ましく；低級アルカノイル基はアセチル、プロピオニル、およびブチリルを例とする2~5個の炭素を含有するのが好ましい。R₂およびR₃のヘテロ環の例はピラジニル、ビリジニル、チアゾリル、チエニル、フリルおよびビリミジニル、チアゾール、チアジアゾール、およびオキサゾールである。

R₁が水素であるトリアジンのナトリウム、カリウム、およびカルシウム塩のようなアルカリ金属およびアルカリ土類塩、および3および/または5位置にある置換体が少なくとも1個のビリジニル環のような塩基性窒素を含有する場合は、調剤学的に採用し得るメチオジドやエチオジドのような第四塩および塩素または硫酸塩のような硫酸塩も本発明の範囲内にある。また、3または5位置にある窒素ヘテロ環式置換体のN-オキシドも本発明で観察されている。

式IおよびIa中のR₁が水素または低級アルキル基であり、R₂がビリジル、ピラジニル、またはビリミジニルであり、そしてR₃がハロフェニル、チエニル、ピラジニル、フリル、キノリル、またはビリミジニルである場合の化合物は、本発明の範囲内にある好ましいサブクラスの化合物を示す。この好ましい化合物中で最も好ましいものは、R₂がビリジル、R₁が水素、およびR₃がハロフェニルである化合物である。

式IおよびIaの化合物は、次の流れ図表で叙述されている連続反応により製造できる：



(式中の R_1 は水素または低級アルキルであり、 R_8 および R_5 は上記と同じであり、 W はアルキル基が1~5個の炭素を含有する低級アルキルである)。斯界の技術者により認められているように、化合物のIとIaは R_1 が水素の場合は同じである。

上記の反応図表から見られるように、イソニコチノイルヒドラジン(例とするような置換ヒドラジン化合物は、エチル α -クロロイミノベンゾエートを例とするようなイミノエステルと適当な溶剤中で反応される。メタノールまたはエタノール、またはニトロメタンのような低沸点溶剤、またはデカリン、キシレンまたはジメチルスルホキシドのような高沸点溶剤のどちらでも使用できる。低沸点溶剤が使用される時、反応生成物は普通中間体のアシルアミドラゾンである。室温から溶剤の

過熱温度までの温度で3~20時間の反応時間が使用される。中間体のアシルアミドラゾン(II)は、それを溶剤なしの125~300℃の温度で約15分から1時間の間、または高沸点溶剤中では溶剤の過熱温度またはその近くの温度で約1時間から20時間の間、加熱することによりI

(Ia)に転化できる。最終の環状生成物は分離され、斯界に知られた技術で精製される。

高沸点溶剤使用時は、反応は溶剤の過熱温度またはその近くの温度で都合よく実施される。好ましい温度範囲は100~200℃の間である。その反応時間は、使用される各温度範囲に依存する。この反応は中間体を分離することなく実施され、最終の環状生成物は分離され、そして斯界に知られた技術で精製される。例えば、生成物はメタノール、またはエタノールのような適当な溶剤から

11

結晶化され得る。上記の反応図表から見るように R_1 が低級アルキルの場合は、ヒドラジン化合物およびイミノエステル個々の選択は、いかなる置換体が3および/または5位置に所望されるかに依存する。

次に、本発明の1, 2, 4-トリアゾールは4-シアノピリジンを例とするような適当なカルボニトリルをナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属と低級アルカノール中で反応させてイミノエステルを生成することにより製造できる。このイミノエステルは次いでピラジンカルボン酸-ヒドラジドを例とするような適当なカルボン酸ヒドラジドとメタノールまたはエタノールのような適当な溶剤中で反応される。この反応混合物は先ず好ましくは還流温度で約1~20時間加熱され、その後この反応混合物は溶剤の除去により濃縮され、そして固形物の中間体は溶剤の存在下または溶剤なしで、より高温で加熱される。溶剤が使用される時は、約15分から1時間の間、100~300℃の温度が好ましい。生成物は新

11 界に知られた技術で集められる。高沸点溶剤が使用される時は、この反応は溶剤の還流温度または近くの温度で都合よく実施される。好ましい温度範囲は100~200℃である。反応時間は使用される各温度に依存する。

12 1位置に水素以外の置換体を持つ化合物は R_1 が水素である式Iのトリアゾールを適当なアルキル化またはアシル化剤と反応させることにより製造できる。 R_2 と R_3 が異なる場合は、例えば置換体 R_1 が2つの隣接する位置のいずれかの1つの上に置換されている混合化合物が得られる。例えば、置換体がアセチルまたはブチル基のような低級アルカノイル基である場合は、トリアゾールは無水酢酸または無水酪酸を例とするような無水低級アルキルと反応される。1位置の置換体がアルキル基である場合は、アルキル化はトリアゾールのナトリウム塩を硫酸ジメチルを例とするようなアルキル化剤と反応させることにより完成される。1, 2, 4-トリアゾールのアルキル化は一般に1位置で起る。アルキル基がメチル基である場合は、メチル化はジエチルエーテルのような適当な溶剤中でトリアゾールをジアゾメタンと反応させることにより完成できる。

13 1位置での置換体がカルバモイルまたは置換カ

12

ルバモイル基である場合の化合物は3, 5-置換-1, 2, 4-トリアゾールをジメチルカルバモイルクロライドを例とするようなカルバモイルハロゲン化物とテトラヒドロフランのような適当な溶剤中で水素化ナトリウムを例とするような塩基の存在下で反応することにより製造される。

14 1位置にアルキル基を持つ化合物を製造するもう1つの方法は、4-シアノピリジンを例とするようなニトリルをナトリウムのようなアルカリ金属とメタノールのようなアルコール性溶剤中で室温でまず反応させ、この溶液に1-イソニコチノイル-2-低級アルキルヒドラジンを例とするようなヒドラジドを添加することにより成り立っている。反応物は一般に還流温度で約3~20時間にわたり加熱される。置換体の性質により、最終の環化生成物が直接得られるか、または中間体のアシルアミドラゾンが得られる。中間体が得られる場合は、それは溶剤なしで約100~300℃で約15分から数時間にわたり加熱されるか、またはその中間体はキシレンまたはデカリンのような高沸点溶剤中で約100~200℃で約1~20時間にわたり加熱される。このアルキル化されたトリアゾールは新界に知られた技術により分離される。

15 アミン酸化物である本発明の化合物は、4-シアノピリジン-N-オキシドを例とするようなニトリル-N-オキシドをニトリル反応体として、またはピリジン-N-オキシド-4-カルボン酸ヒドラジドのようなヒドラジンを使用することにより上記の方法で製造できる。

16 本発明の範囲内にある化合物の代表的例は3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール、3-ピラジニル-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール、3-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール、1-エチル-3, 5-ジ(4-ピリミジル)-1, 2, 4-トリアゾール、3-(6-キノリル)-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール、3-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール、3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール。

13

ル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(m-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(p-プロモフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(2-ナフチル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(3,4-ジクロロ-5-スルファモイルフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3,5-ジ(4-ビリミジル)-1,2,4-トリアゾール、

N-メチル-4-[3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール-5]-ビリジニウム・アイオダイド、

N-メチル-4-[3-(m-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール-5]-ビリジニウム・アイオダイド、

3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリダジニル)-1,2,4-トリアゾール、

1-ブチル-3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

1-アセチル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

1-メチル-3-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

1-ベンジル-3,5-ジ(4-ビリミジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-(2-ピラジニル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(p-メトキシフェニル)-5-(3-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール、

3-(p-スルファモイルフェニル)-5-ビリジニル-1,2,4-トリアゾール、

1-メチル-3-(4-ビリジル)-5-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール、

1-アセチル-3-(6-キノリル)-5-(p-ジメチルアミノフェニル)-1,2,4-

14

トリアゾール、および

3-メチル-3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールである。

本発明の主題である置換トリアゾールは、酵素やサンチンオキシダーゼの活動をさまたげ、その結果として血液および尿中の尿酸濃度をかなり減少させ、従つて痛風の発作を挫折させることができることとなる。

10 試験目的のためには、ミルクから得られたキサンチンオキシダーゼが酵素を抑制する置換トリアゾールの能力証明に使用できる。一般的手法は酵素と60%飽和硫酸アンモニウムのmlあたり酵素5~10単位の懸濁液を使用し、かかる1単位懸濁液はキサンチンの1μモルを毎分尿酸へ転化する。一般に、一日検定のためには、約0.05mlの酵素が約3mlの緩衝液で希釈される。この緩衝液としてはトリス緩衝液(0.05モル、pH 7.4)が使用できる。換わる抑制剤は緩衝液または適当な溶剤、ジメチルスルホキシドなどの中に溶解され、同じ溶剤はこの希液の希釈に使用される。緩衝液、ヒポキサンチン、および溶剤は容器中に置かれ、次いで酵素溶液が添加され、そして250mμでの吸収度の増加率が自記分光光度計で記録される。一般に、充分な酵素は1分間あたり約0.1吸収単位変化を与えるように使用され、充分な抑制剤は30~70%抑制を与えるように用いられる。50%抑制($V_0/V_1=2$)に必要な抑制剤のμモル濃度はIに対する V_0/V_1 をグラフに書くことにより決定される(V_0 は抑制剤なしの速度、 V_1 は抑制剤を入れた時の速度、Iは抑制剤濃度である)。

治療学的に活性な置換トリアゾールは調剤に採用できる担体とともに錠剤、エリキシル剤、カプセル等の形状における活性成分として投薬できる。これらの調剤は既知の調剤学的方法のいずれかにより作り得られる。例えば、錠剤形状では、それらはゴム、デンプンおよび砂糖を例とするような適当な結合剤を含有する不活性な調剤のための担体と混合される。それらはまた混合してゼラチンカプセル中に入れることも、または標準の天然産または合成芳香剤の添加により影響されやすい香気の取扱いに好都合であるエリキシル剤中に処方することもできる。この化合物は1日に約30mg

15

〜1.5gの単位投薬量を与えるように配分されている処方剤として一般に投薬される。しかし、好ましい投薬水準は1日約100〜800mgである。

次の諸例は本発明の治療学的に活性な置換トリアゾールを混入した代表的な錠剤、カプセル、およびエリキシル剤の処方方を説明するのに役立つ：
処方Ⅰ 活性成分0.5gを含有する圧縮成型錠剤

成 分	重量—mg
3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール	500.0
デンプンノリ—12g(100cc)許容	12.5
	512.5
玉蜀黍デンプン(米国薬局方)	25.0
ステアリン酸マグネシウム	5.5
	543.0

3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールはデンプンノリで粒化され、底14フルイを過される間に45℃で20時間乾燥され、次いで底14フルイを3回過される。デンプンは底90フルイを過してこの粒状物上におかれ、そしてすべての成分は充分混和される。ステアリン酸マグネシウムは底90フルイを過して、この粒状物上におかれ、そしてこれらの成分は混和され、その後この粒状物は各重量が0.543gの錠剤1000個を生産する、厚み0.521±0.013cm(0.205±0.005インチ)の36/81cm(14/32インチ)四方の平たい、斜角をつけた、刻み目入りの穿孔板を使用して錠剤に圧搾される。

処方Ⅱ 250mgカプセル用のカプセル

成 分	重量—mg
3-ピラジニル-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール	250
乳糖	93
タルク	7

乳糖、タルク、および3-ピラジニル-5-

16

(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールを適当な混和装置で混和し、目標重量350mgで底2カプセルに挿入する。

処方Ⅲ 懸濁液—規格

成 分	量 g/l
ベーガム・エツチ・ヴィ(Veegum H.V)	3.0
水	150.0
メチルパラベン(Methyl paraben)	1.0
1-メチル-5-(4-ビリジル)-3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	50.0
カオリン	10.0
香料	1.0
グリセリン合計量を1リットルとするための必要量	

激しく撹拌してベーガム(Veegum)を水中に懸濁し、メチルパラベン(Methyl paraben)を添加し、ベーガムの完全水和を確保するために一夜放置する。別の容器に1-メチル-5-(4-ビリジル)-3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾールをグリセリン約750cc中に懸濁する。カオリンを添加し、均一になるまで撹拌する。徐々にベーガムとメチルパラベンの水性分散液を添加する。香料を添加し、均一を確保するため1時間撹拌を続ける。残留グリセリンについてのQ.Sは1リットルまでとする。均一になるまで撹拌する。茶サジ1杯分は1-メチル-5-(4-ビリジル)-3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール250mgを含有する。

次の実施例は説明のために示されたものであり、限定のためではない：

例 1

3-ピラジニル-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールナトリウム(0.4g)がメタノール中のビリジン-4-カルボニトリル(8.3g, 0.08モル)に添加され、この溶液は室温で30分間放置される。メタノール(16ml)中のピラジニルカルボン

15

〜1.5gの単位投薬量を与えるように配分されている処方剤として一般に投薬される。しかし、好ましい投薬量は1日約100〜800mgである。

次の諸例は本発明の治療学的に活性な置換トリアゾールを混入した代表的な錠剤、カプセル、およびエリキシル剤の処方を説明するのに役立つ：
処方Ⅰ 活性成分0.5gを含有する圧縮成型錠剤

成 分	重量—mg
3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール	500.0
デンプンノリ—12g(100cc)許容	12.5
	512.5
玉蜀黍デンプン(米国薬局方)	25.0
ステアリン酸マグネシウム	5.5
	543.0

3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールはデンプンノリで粒化され、底14フルイを通される間に45℃で20時間乾燥され、次いで底14フルイを3回通される。デンプンは底90フルイ布を通してこの粒状物上におかれ、そしてすべての成分は充分混和される。ステアリン酸マグネシウムは底90フルイ布を通して、この粒状物上におかれ、そしてこれらの成分は混和され、その後この粒状物は各重量が0.543gの錠剤1000個を生産する、厚み0.521±0.013cm(0.205±0.005インチ)の36/81cm(14/32インチ)四方の平たい、斜角をつけた、刻み目入りの穿孔板を使用して錠剤に圧搾される。

処方Ⅱ 250mgカプセル用のカプセル

成 分	重量—mg
3-ピラジニル-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール	250
乳糖	93
タルク	7

乳糖、タルク、および3-ピラジニル-5-

16

(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールを適当な混和装置で混和し、目標重量350mgで底2カプセルに挿入する。

処方Ⅲ 懸濁液—規格

成 分	量 g/l
ベーガム・エツチ・ヴィ(Veegum H.V)	3.0
水	150.0
メチルパラベン(Methyl paraben)	1.0
1-メチル-5-(4-ビリジル)-3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	50.0
カオリン	10.0
香料	1.0
グリセリン合計量を1リットルとするための必要量	

激しく撹拌してベーガム(Veegum)を水中に懸濁し、メチルパラベン(Methyl paraben)を添加し、ベーガムの完全水和を確保するために一夜放置する。別の容器に1-メチル-5-(4-ビリジル)-3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾールをグリセリン約750cc中に懸濁する。カオリンを添加し、均一になるまで撹拌する。徐々にベーガムとメチルパラベンの水性分散液を添加する。香料を添加し、均一を確保するため1時間撹拌を続ける。残留グリセリンについてのQ.Sは1リットルまでとする。均一になるまで撹拌する。茶サジ1杯分は1-メチル-5-(4-ビリジル)-3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール250mgを含有する。

次の実施例は説明のために示されたものであり、限定のためにはではない：

例 1

3-ピラジニル-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾールナトリウム(0.4g)がメタノール中のビリジン-4-カルボニトリル(8.3g, 0.08モル)に添加され、この溶液は室温で30分間放置される。メタノール(16ml)中のピラジニルカルボン

17

18

酸水和物(9.6g, 0.07モル)の懸濁液が添加され、その結果の溶液は30分間逆流状態で加熱される。冷却後に中間体アシルアミドラゾンが析出により集められる。この脂肪族中間体は次いで260℃で15分間加熱され、その後に反応物は5重温に冷却される。アセトニトリル/水から再結

*晶すると3-ビラジニル-5-(4-ビリジニル)-1,2,4-トリアゾール、融点251~252.5℃が得られる。
例 2-26
次の化合物が例1に記述の反応手法により製造される:

例	ヒドラジド	ニトリル	化 合 物	融 点
2	3,4-ジクロロベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	345~346.5℃
3	6-キノリンカルボン酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(6-キノリン)-1,2,4-トリアゾール	313~314.5℃
4	3-ビリジニル酢酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	3-(3-ビリジニル)-5-(4-ビリジニル)-1,2,4-トリアゾール	161~162℃
5	2-フラン酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(2-フリル)-1,2,4-トリアゾール	216~217℃
6	4-クロロ-3-スルファモイルベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(4-クロロ-3-スルファモイルフェニル)-1,2,4-トリアゾール	335.5~336.5℃
7	3,5-ジメトキシベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール	252~253.5℃
8	m-クロロベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(m-クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	269~271℃
9	ピラジンカルボン酸ヒドラジド	2-シアノピリジン	5-(2-ビリジニル)-3-ビリジニル-1,2,4-トリアゾール	248~250℃
10	イソニコテン酸ヒドラジド	2-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(2-ビリジニル)-1,2,4-トリアゾール	274~276℃
11	3,5-ジクロロベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアゾール	298~299.5℃
12	p-ブロモベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(p-ブロモフェニル)-1,2,4-トリアゾール	263~264℃
13	4-ビリダジンカルボン酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(4-ビリダジニル)-1,2,4-トリアゾール	276~278℃
14	p-メトキシベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ビリジニル)-3-(p-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール	247~249℃

19

20

例	ヒドラジド	ニトリル	化 合 物	融 点
15	2-チオアエンカルボン酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-(2-チエニル)-1,2,4-トリアゾール	240~241 °C
16	p-スルファモイルベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-(p-スルファモイルフェニル)-1,2,4-トリアゾール	301~302 °C
17	2-ナフトエ酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-(2-ナフチル)-1,2,4-トリアゾール	289~290 °C
18	3,4-ジクロロ-5-スルファモイルベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-(3,4-ジクロロ-5-スルファモイルフェニル)-1,2,4-トリアゾール	330°C (分解)
19	ピラジンカルボン酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-ピラジニル-1,2,4-トリアゾール	251~252.5 °C
20	2-ピリジン酢酸ヒドラジド	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-(2-ピコリル)-1,2,4-トリアゾール	190~191 °C
21	イソニコチン酸ヒドラジド	4-シアノピリミジン	5-(4-ピリジル)-3-(4-ピリミジニル)-1,2,4-トリアゾール	285~286.5 °C
22	4-ピリミジンカルボン酸ヒドラジド	4-シアノピリミジン	3,5-ジ(4-ピリミジニル)-1,2,4-トリアゾール	302~304 °C
23	2,4-ジクロロ-5-スルファモイルベンゾイルヒドラジン	4-シアノピリジン	5-(4-ピリジル)-3-(2,4-ジクロロ-5-スルファモイルフェニル)-1,2,4-トリアゾール	297~299 °C

21

22

例	ヒドラジド	ニトリル	化合物	融点
24				229°-231°
25				313°-314°
26				176°-178°

23

例 27

3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール
メタノール(250ml)中のイソニコチノイル
ヒドラジン(10.9g、0.08モル)の懸濁液に
対しメタノール(50ml)中のエチル-p-クロ
ロイミノベンゾエート(14g、0.08モル)の
溶液が添加される。この反応混合物は30分間還
流され、ついで固形物が溶液から分離するまで濃
縮される。この混合物はついで冷却され、そして
中間体アシルアミドラゾンは尹過により集められ
る。この脂肪族中間体はついで280℃で約15
分間加熱され、その後室温へ冷却される。エタ
ノール/水からの再結晶および昇華により、3-
(p-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール融点264.5~
265.5℃が得られる。

例 28

N-メチル-4-[3-(p-クロロフェニル)-
1,2,4-トリアゾリル-5]-ピリジニ
ウム・アイオダイド
N,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中の
3-(p-クロロフェニル)-5-(4-ピリジ
ル)-1,2,4-トリアゾールの懸濁液に対し、
炭化メチル(1.4g、0.01モル)が添加され、
その結果の溶液は室温で1時間放置される。反応
中に分離する固形物は尹過により集められる。メ
タノールからの再結晶により、N-メチル-4-
[3-(p-クロロフェニル)-1,2,4-ト
リアゾリル-5]-ピリジニウム・アイオダイド
融点275℃が得られる。

上記手法において3-(p-クロロフェニル)-
5-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾ
ールの代りに3-(m-クロロフェニル)-5-
(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールが
使用されるときは、N-メチル-4-[3-(m-
クロロフェニル)-1,2,4-トリアゾリル
-5]-ピリジニウム・アイオダイド融点280
~281℃が得られる。

例 29

3,5-ジピラジニル-1,2,4-トリアゾ
ール
ナトリウム(50mg)がメタノール20ml中の
2-シアノピラジン(1g、0.01モル)へ添加

24

される。この溶液は1時間室温で放置され、メタ
ノール50ml中のピラジニカルボン酸ヒドラジド
(1.4g、0.01モル)の懸濁液へ添加される。
この反応混合物は還流状態で2時間加熱され、つ
いで16時間室温におかれる。冷却後に、中間体
アシルアミドラゾンは尹過され、ついで20時間
以上200~260℃の間の温度で加熱される。
冷却とメタノール/水からの再結晶後に、3,5-
ジピラジニル-1,2,4-トリアゾール、融
点269~270.5℃の0.8gが得られる。

例 30

1-アセチル-3,5-ジピラジニル-1,2,
4-トリアゾール
無水酢酸20ml中の3,5-ジピラジニル-1,
2,4-トリアゾール(0.5g)の懸濁液が蒸気
浴上で17時間加熱される。その結果の溶液は尹
過され、濃縮されて固形物となる。ベンゼン/ヘ
キサンからの再結晶後に、1-アセチル-3,5-
ジピラジニル-1,2,4-トリアゾール融点
128~130℃の250mgが得られる。

例 31

1-ジメチルカルバモイル-3,5-ジピラジ
ニル-1,2,4-トリアゾール
テトラヒドロフラン200ml中の3,5-ジピ
ラジニル-1,2,4-トリアゾール2.25g
(0.01モル)に対し、57%水酸化ナトリウム
(0.42g、0.01モル)が添加される。この反
応混合物は還流状態で1時間加熱され、冷却され、
そしてテトラヒドロフラン10ml中のジメチルカ
ルバモイルクロライド(1g、0.01モル)の溶
液が滴々添加される。この反応混合物は次いで1
時間還流され、冷却され、尹過され、そして濃縮
されて固形物となる。ベンゼンからの再結晶後に、
1-ジメチルカルバモイル-3,5-ジピラジ
ニル-1,2,4-トリアゾールが得られる。

本発明に準拠している上記叙述からのいかなる
新案も本実施態様の範囲に含まれている。

本発明の実施態様は次の通りである。

O

||

(1) 式 $R_2-C-NH-NH-R_1$ の化合物を、式

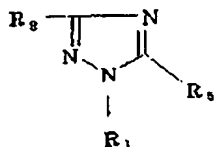
NH

||

$R_2-C-O-W$ の化合物と反応させ、その結果

25

の中間体を高温で加熱することを特徴とする式

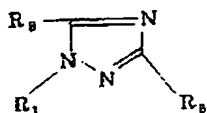


(式中の R_1 は水素または低級アルキルを示し、 R_5 はピリジリメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテロ原子1~3を含有する5または6員ヘテロアリアル環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し；そして R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリアル環を示し； R_5 がピリジリまたは置換ピリジリの場合は R_5 はピリジリ、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とし；そして W は低級アルキルである)の化合物の製法。

- (2) 中間体が100~300℃の間の温度で加熱される第(1)による製法。



- (3) 式 $R_5-C-NH-NH-R_1$ の化合物を、式 R_5-C-OW の化合物と反応させ、その結果の中間体を高温で加熱することを特徴とする式：



(式中の R_1 は低級アルキルを示し； R_5 はピリジリメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリアル環、または置換体がハロゲン、低級

26

アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し； R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリアル環を示し；そして W は低級アルキルを示す)の化合物の製法。

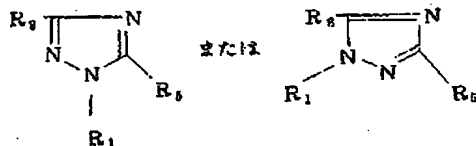
- (4) 式 R_5-CN または R_5-CN の化合物を低級アルカノール中でアルカリ金属と反応させ、そ



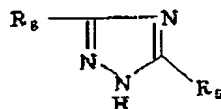
の結果の混合物を式 $R_5-C-NH-NH-R_1$



または $R_5-C-NH-NH-R_1$ の化合物と加熱することを特徴とする式：

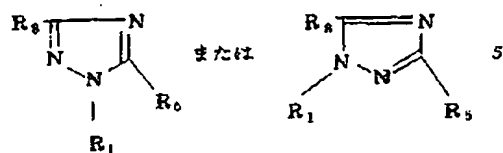


(式中の R_1 は水素または低級アルキルを示し； R_5 はピリジリメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子がイオウ、酸素、または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリアル環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し；そして R_5 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリアル環を示し； R_5 がピリジリまたは置換ピリジリの場合は R_5 はピリジリ、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とする)の化合物の製法。



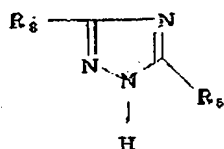
27

の化合物をアルキル化剤と反応させることを特徴とする式：



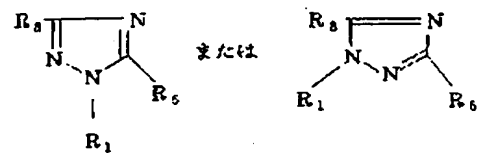
(式中の、 R_1 は低級アルキルまたはベンジルを示し； R_8 はビリジルメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子が硫黄、酸素または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリール環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルを示し；そして R_8 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリール環を示し； R_5 がビリジルまたは置換ビリジルの場合は R_5 はビリジル、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とする)の化合物の製法。

(6) 式



25

の化合物をアシル化剤と反応させることを特徴とする式



(式中の、 R_1 は低級アルカノイルまたはカルバモイルであり； R_8 はビリジルメチル、フェニル、ナフチル、キノリル、ヘテロ原子が硫黄、酸素または窒素であるヘテロ原子1~2を含有する5または6員ヘテロアリール環、または置換体がハロゲン、低級アルキル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、またはジ低級アルキルアミノである置換フェニルであり；そして R_8 はヘテロ原子が窒素であるヘテロ原子1~2を含有する無置換又は低級アルキル置換6員ヘテロアリール環を示し； R_5 がビリジルまたは置換ビリジルである場合は R_5 はビリジル、フェニル、または低級アルキルフェニル以外のものであることを条件とする)の化合物の製法。

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All
☒ Clear Selections

☐ Print/Save Selected

☐ Send Results

Format
☐ Display Selected ☐ Free

1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000863327

WPI Acc No: 1972-23298T/197215

3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles - active against gout and
rheumatic

Patent Assignee: MERCK & CO INC (MERI)

Number of Countries: 011 Number of Patents: 012

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2147794	A					197215 B
NL 7112373	A					197215
JP 47007120	A					197216
FR 2107984	A					197232
BE 781055	A					197245
DD 99793	A					197343
ZA 7201526	A					197348
GB 1358893	A	19740703				197427
CA 950463	A	19740702				197429
JP 74046622	B	19741211				197502
CH 562813	A	19750613				197530
IL 38927	A	19750728				197537

Priority Applications (No Type Date): US 7975344 A 19790913; US 7075785 A
 19700925; US 73392841 A 19730829; US 73392842 A 19730829; US 74529151 A
 19741203; US 76722968 A 19760913; US 76740290 A 19761109; US 78894450 A
 19780407

Abstract (Basic): DE 2147794 A

Cpds. of formul (I, Ia): and their aminoxides and salts (where R1
 is H, 1-5C alkyl, 2-5C alkanoyl, benzyl, carbamoyl or dialkylcarbamoyl;
 R3 is pyridylmethyl, Ph, naphthyl, quinolyl, a 5- or 6-membered
 heteroaryl (1-3 heteroatoms = S, O or N), or Ph substd. by halogen,
 alkyl, sulphamoyl, alkylsulphamoyl, alkoxy, alkanoylamino or
 dialkylamino; R5 is N-heteroaryl with proviso that R3 is not = pyridyl,
 Ph or Ph-alk if R5 = opt. substd. pyridyl). They are
 antihyperuricaemics for use against gout, rheumatic fever, acting by
 inhibiting xanthinoxidase; they are also hypotensives. They are prepd.
 by condensing acylhydrazines with iminoesters in organic solvents and
 cyclising the intermediate by heating with or without solvents.

Title Terms: DISUBSTITUTED; ACTIVE; GOUT; RHEUMATISM

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; C07D-055/06;

C07D-057/00; C07D-099/02; C07D-249/08

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All
☒ Clear Selections

☐ Print/Save Selected

☐ Send Results

Format
☐ Display Selected ☐ Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 358 893

1 358 893

- (21) Application No. 43754/71 (22) Filed 20 Sept. 1971
 (31) Convention Application No. 75785 (32) Filed 25 Sept. 1970 in
 (33) United States of America (US)
 (44) Complete Specification published 3 July 1974
 (51) International Classification C07D 57/00; A61K 27/00
 (52) Index at acceptance

C2C 1450 1470 1510 1530 1534 1590 1600 1620 213 215
 220 222 226 22Y 246 247 250 251 252 253 254
 25Y 28X 290 29Y 305 30Y 313 314 31Y 323 32Y
 338 342 34Y 351 355 35Y 364 36Y 385 386 401
 40Y 510 51X 51Y 536 579 584 61X 624 625 62X
 634 660 662 675 77X 77Y 790 79Y KF LL SF
 UJ WK ZB



- (72) Inventors JOHN JAMES BALDWIN and FREDERICK
 CHARLES NOVELLO

(54) NOVEL TRIAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(71) We, MERCK & CO. INC., a corporation duly organised and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America, of Rahway, New Jersey, United States of America, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:—

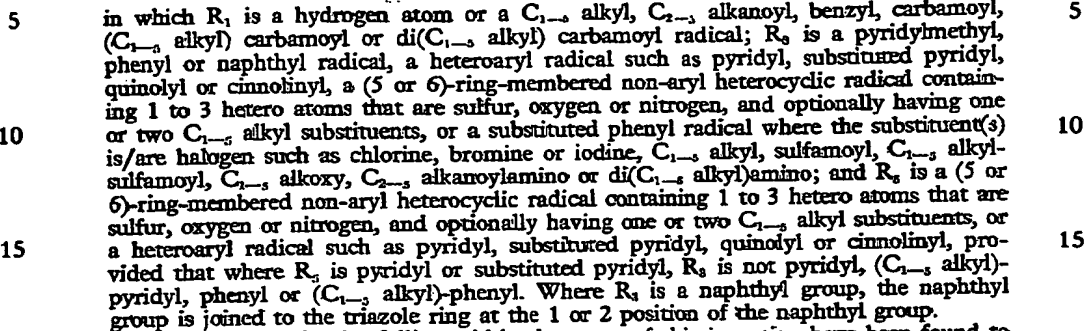
Gout is a condition affecting humans and lower animals, particularly birds and reptiles, which is characterized by perversions of the purine metabolism resulting in an excess of uric acid in the blood, by attacks of acute arthritis, and by formation of chalky deposits in the cartilages of the joints. These deposits are made up chiefly of urates, or uric acid. Hyperuricemia is a condition characterized by an excess of uric acid in the blood.

Uric acid serves no biochemical function in the body and is merely an end product of purine metabolism. It is well known in the art that the purine base adenine and guanine, which play key roles in a wide variety of chemical processes, both give rise to uric acid in the body. Adenylic acid and guanylic acid are converted to the free purine bases by destructive metabolic enzymes. A portion of the free purine bases is converted to purine ribonucleotides and the remainder is degraded to the free bases xanthine and hypoxanthine. A single enzyme, xanthine oxidase, converts both xanthine and hypoxanthine to uric acid for excretion.

Although human purine biosynthesis can be inhibited at the stage of formyl glycine ribotide by the glutamine antagonists azaserine and 6-diazo-5-oxo-1-norleucine, a high incidence of undesirable side effects precludes their being used clinically for this purpose. In recent years, substantial progress has been made in attempting to control the excessive levels of uric acid in patients afflicted with gout through the use of pharmaceutical agents. Uric acid synthesis has been effectively blocked by the use of allopurinol, 4-hydroxypyrazolo-[3,4-d]-pyrimidine, a compound which is a structural isomer of hypoxanthine. Allopurinol acts as a specific inhibitor of the enzyme xanthine oxidase, which is responsible for the conversion of both hypoxanthine and xanthine to uric acid. As a direct result of the administration of this compound to patients afflicted with gout, part of the uric acid which would normally end up in the urine is replaced instead by the oxypurines, hypoxanthine and xanthine, thus greatly reducing the content of uric acid in serum and urine. Azathioprine has also been employed in patients afflicted by gout to inhibit the excessive purine synthesis, which tends to produce abnormal amounts of uric acid. Other compounds, such as acetylsalicylic acid, thiophenylpyrazolidine, and phenylbutazone have been employed in the treatment of gout. Many of the existing compounds used in the treatment of gout, however, relieve the inflammation and other symptoms connected therewith but have no effect on the conditions which give rise to gouty arthritis or hyperuricemia. Thus, there is still a need for com-

[Price 25p]

The present invention provides compounds of the formula :



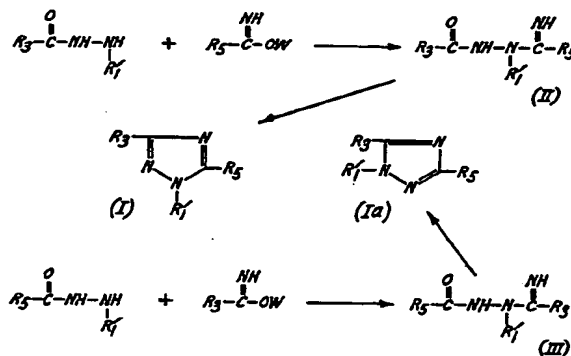
20 Substituted triazoles falling within the scope of this invention have been found to be effective anti-gout and anti-hyperuricemic agents in that they will inhibit the action of the enzyme xanthine oxidase and thus reduce the content of uric acid in serum and urine. In addition to being useful as anti-gout and anti-hyperuricemic agents, such substituted triazoles exhibit diuretic and hypotensive activity.

25 Examples of C_{1-3} alkyl radicals are methyl, ethyl, *n*-propyl and *n*-butyl; examples of C_{2-3} alkanoyl radicals are acetyl, propionyl and butyryl. Examples of the hetero rings R_2 and R_3 are pyrazinyl, pyridyl, thiazolyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, thiadiazolyl and oxazolyl. 25

Also within the scope of the present invention are the non-toxic salts of the compounds, particularly the alkali metal and alkaline-earth metal salts of those triazines where R₁ is hydrogen, such as the sodium, potassium, and calcium salts, the pharmaceutically acceptable quaternary salts such as the methiodides and ethiodides and mineral acids salts such as the hydrochloride or sulfate salts of those compounds in which the substituent in the 3 and/or 5 position contains at least one basic nitrogen atom, such as in a pyridine ring. Also contemplated by the invention are the N-oxides of compounds having a nitrogen-containing heterocyclic substituent in the 3 or 5 position.

Those compounds in which R₁ in Formulae A and B is hydrogen or C₁₋₃ alkyl, R₂ is pyridyl, pyrazinyl or pyrimidyl, and R₃ is halophenyl, thienyl, pyrazinyl, furyl, quinoyl or pyrimidyl represent a preferred sub-class of compounds falling within the scope of the present invention. Particularly preferred are those compounds in which R₁ is pyridyl, R₂ is hydrogen and R₃ is halophenyl.

The compounds of Formulae I and Ia below can be prepared by a series of reactions which are depicted in the following flow diagram:



wherein R_1' is hydrogen or C_{1-8} alkyl, R_3 and R_4 are as defined above, and W is C_{1-8} alkyl. Compounds I and Ia are of course the same when R_1 is hydrogen.

As can be seen from the above reaction diagram, a substituted hydrazine compound such as, for example, isonicotinoylhydrazine, is reacted with an imino ester such as, for example, ethyl *p*-chloroiminobenzoate, in a suitable solvent. Either lower boiling solvents, such as methanol, ethanol or nitromethane, or high-boiling solvents, such as decalin, xylene, or dimethylsulfoxide, may be used. When low-boiling solvents are used, the product of the reaction is usually the intermediate acrylamidrazone. A reaction time of 3—20 hours at temperatures of from room temperature to the reflux temperature of the solvent is employed. The intermediate acrylamidrazone II (III) may be converted to I (Ia) by heating it, e.g. in the absence of a solvent at temperatures of from 125 to 300°C. for from about 15 minutes to one hour or in higher boiling solvents at or near the reflux temperature of the solvent for from about one to twenty hours. The final cyclized product is isolated and purified by known techniques.

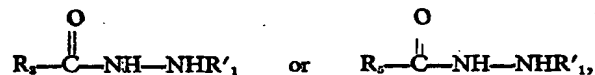
When high boiling solvents are employed, the reaction is conveniently carried out at or near the reflux temperature of the solvent. The preferred temperature range is from 100 to 200°C. The reaction time is dependent upon the particular temperature. The reaction is carried out without isolation of the intermediate and the final cyclized product is isolated and purified by known techniques, for example, crystallization from a suitable solvent, such as methanol or ethanol. As can be seen from the above reaction diagram, where R_1 is C_{1-8} alkyl, the selection of the particular hydrazine compound and the particular imino ester will depend upon which substituent is desired in the 3 and/or 5 position.

Alternatively, the 1,2,4-triazoles of this invention can be prepared by reacting a suitable carbonitrile such as, for example, 4-cyanopyridine, with an alkali metal, such as sodium or potassium in a lower alkanol to form the imino ester. The imino ester is then reacted with a suitable carboxylic acid hydrazide such as, for example, a pyrazine carboxylic acid hydrazide, in a suitable solvent, such as methanol or ethanol. The reaction mixture is first heated, preferably at reflux temperatures, for from about 1/2 hour to 20 hours, after which the reaction mixture is concentrated by removal of the solvent, and the solid intermediate is heated at elevated temperatures, either in the presence or absence of a solvent. When no solvent is used, a temperature of from 100 to 300°C. for from about 15 minutes to one hour is preferred. The product is collected by known techniques. Where high-boiling solvents are used, the reaction is conveniently carried out at or near the reflux temperature of the solvent. The preferred temperature range is 100—200°C. The reaction time is dependent upon the temperature.

Those compounds in which R_1 is other than hydrogen can also be prepared by reacting a triazole of Formula A where R_1 is hydrogen with an appropriate alkylating, benzylating or acylating agent. Where R_3 and R_4 are different, a mixture of compounds is obtained, i.e. the substituent R_1 may be substituted on either one of the two adjacent nitrogen atoms. For example, where the substituent is a C_{2-8} alkanoyl group such as an acetyl or butyryl group, the triazole is reacted with an alkanoyl anhydride, for example acetic anhydride or butyric anhydride. Where the substituent in the 1 position is an alkyl group, alkylation is achieved by reacting the sodium salt of the triazole with an alkylating agent, for example, dimethyl sulfate. Alkylation of the 1,2,4-triazoles generally occurs in the 1 position. Where the alkyl group is a methyl group, methylation can be achieved by reacting the triazole with diazomethane in a suitable solvent, such as diethyl ether.

Those compounds in which the substituent in the 1 position is a carbamoyl or substituted carbamoyl group are prepared by reacting a 3,5-substituted-1,2,4-triazole with a carbamoyl halide, for example dimethylcarbamoyl chloride, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran in the presence of a base, for example sodium hydride.

An alternative method for preparing those compounds having an alkyl group in the 1 position consists of first reacting a nitrile of formula R^2-CN or R^3-CN , for example 4-cyanopyridine, with an alkali metal, such as sodium, in a C_{1-8} alcohol, such as methanol, at room temperature and adding to the resulting solution a hydrazide of formula



for example a 1-isonicotinoyl-2-(C_{1-8} alkyl)-hydrazine. (In the formulae, R'_1 , R_3 and R_4 are as defined above). The reaction mixture is heated, generally at reflux temperature, for about 3—20 hours. Depending upon the nature of the substituents, the final

cyclized product is obtained directly or the intermediate acylamidrazone is obtained. In the case where the intermediate compound is obtained, it may be heated in the absence of a solvent at about 100—300°C. for from about 15 minutes to several hours, or the intermediate compound can be heated in a high-boiling solvent such as xylene or decahydronaphthalene at about 100—200°C. for about 1—20 hours. The alkylated triazole is isolated by known techniques.

Those compounds of this invention which are amine oxides can be prepared by the method described above by using a nitrile-N-oxide such as, for example, 4-cyanopyridine-N-oxide, as the nitrile reactant, or a hydrazidine-N-oxide, such as pyridine-N-oxide-4-carboxylic acid hydrazide.

Representative examples of the compounds within the scope of this invention are:

3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(2-pyrazinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(3,4-dichlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 1-ethyl-3,5-di(4-pyrimidyl)-1,2,4-triazole,
 3-(6-quinolyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(2-furyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(4-chloro-3-sulfamoylphenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(*m*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(*p*-bromophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(2-naphthyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(3,4-dichloro-5-sulfamoylphenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3,5-di(4-pyrimidyl)-1,2,4-triazole,
 N-methyl-4-[3-(*p*-chlorophenyl)-1,2,4-triazolyl-5]-pyridinium iodide,
 N-methyl-4-[3-(*m*-chlorophenyl)-1,2,4-triazolyl-5]-pyridinium iodide,
 3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridaziny)-1,2,4-triazole,
 1-butyryl-3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 1-acetyl-3-(3,4-dichlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 1-methyl-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 1-benzyl-3,5-di(4-pyrimidyl)-1,2,4-triazole,
 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole,
 3-(*p*-methoxyphenyl)-5-(3-pyridyl)-1,2,4-triazole,
 3-(*p*-sulfamoylphenyl)-5-(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole,
 1-methyl-3-(4-pyridyl)-5-(*p*-chlorophenyl)-1,2,4-triazole,
 1-acetyl-3-(6-quinolyl)-5-(*p*-dimethylaminophenyl)-1,2,4-triazole,
 and 1-methyl-3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.

The present invention provides a method of treating gout in non-human animals that comprises administering to a susceptible animal a compound of formula A or B or a non-toxic salt or N-oxide thereof.

For testing purposes, xanthine oxidase obtained from milk may be used to demonstrate the ability of the substituted triazoles to inhibit the enzyme. The general procedure is to use 5—10 units per milliliter of enzyme, which is furnished as a suspension in 60% ammonium sulfate; 1 unit of such a suspension converts 1 μ mole of xanthine to uric acid per minute. Generally, for a 1-day assay, about 0.05 ml. of enzyme is diluted with about 3 ml. of buffer. As the buffer, an aqueous solution of 2-amino-2-hydroxy-methyl-1,3-propanediol (0.05 mole, pH 7.4) may be used. The inhibitor to be treated is dissolved in the buffer or a suitable solvent, such as dimethylsulfoxide; the same solvent is used to dilute the solution. The buffer, hypoxanthine and solvent are placed in a cell, and the enzyme solution is then added, and the rate of increase in absorbance at 290m μ is noted with a recording spectrophotometer. Generally, sufficient enzyme is employed to give about 0.1 absorbance units change per minute, and sufficient inhibitor is used to give 30—70% inhibition. The μ M concentration of inhibitor necessary for 50% inhibition ($V_0/V_i=2$) is determined by plotting V_0/V_i against I , where V_0 =velocity without inhibitor, V_i =velocity with inhibitor, and I =inhibitor concentration.

The therapeutically active substituted triazoles of formulae A and B or a non-toxic salt or N-oxide thereof can be administered as the active ingredient in a composition useful in treating gout, together with a pharmaceutically acceptable carrier in the form of tablets, syrups, elixirs, capsules, and sterile injectable liquids. These preparations may be made by any of the known pharmaceutical methods. For example, in tablet form, the compound is compounded with an inert pharmaceutical carrier which may contain a suitable binder such as, for example, gums, starches, and sugars. The compound may also be incorporated into a gelatin capsule or formulated into elixirs which have the advantage of being susceptible to manipulations in flavor by the addition of

standard natural or synthetic flavoring materials. The compound is generally administered in compositions which are so proportioned as to afford a unit dosage of about 30 mg. to 1.5 gm. per day. The preferred dosage level, however, is about 100—800 mg. per day.

The following examples serve to illustrate typical tablet, capsule, and elixir formulations incorporating the therapeutically active substituted triazoles of this invention:

FORMULATION I - COMPRESSED TABLET COMPRISING 0.5 GM. OF ACTIVE INGREDIENT	
Ingredient	Amount - Mg.
3-(p-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)- 1,2,4-triazole	500.0
	12.5
Starch paste - 12½%, 100 cc. allow.	512.5
Starch, U.S.P. Corn	25.0
	5.5
Magnesium stearate	543.0

The 3-(p-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is granulated with the starch paste and while moist passed through a No. 14 screen, dried at 45°C. for 20 hours, and then passed 3 times through a No. 14 screen. The starch is then passed through a No. 90 bolting cloth onto the granulation product, and all ingredients are blended thoroughly. The magnesium stearate is passed through a No. 90 bolting cloth onto the granulation product, and these ingredients are blended, after which the granulation product is compressed into tablets using a 14/32" flat, bevelled, scored punch having a thickness of 0.205±0.005" yielding 1,000 tablets each weighing 0.543 grams.

FORMULATION II: ENCAPSULATION. - FOR 250 MG. CAPSULE	
Ingredient	Amount - Mg.
3-(2-pyrazinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4- triazole	250
Lactose	93
Talc	7

Blend lactose, talc and the 3-(2-pyrazinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole in suitable blending equipment, and encapsulate into a No. 2 capsule at a target weight of 350 mg.

FORMULATION III LIQUID SUSPENSION - FORMULA	
Ingredient	Amount - g./l.
Veegum H.V.	3.0
Water	150.0
Methyl paraben	1.0
1-methyl-5-(4-pyridyl)-3-(p-chloro-phenyl)-1,2,4-triazole	50.0
Kaolin	10.0
Flavor	1 0
Glycerin, 9.5 to 1 liter	

Suspend Veegum in water with vigorous agitation, add methyl paraben and allow to stand overnight to ensure complete hydration of Veegum. In separate vessel suspend 1-methyl-5-(4-pyridyl)-3-(p-chlorophenyl)-1,2,4-triazole in about 750 cc. of glycerin. Add kaolin and stir until homogeneous. Slowly add aqueous dispersion of Veegum and methyl paraben. Add flavor and continue agitation for 1 hour to ensure homogeneity. Q.S. with remaining glycerin to 1:1. Stir until homogeneous. 1 Teaspoonful contains 250 mg. of 1-methyl-5-(4-pyridyl)-3-(p-chlorophenyl)-1,2,4-triazole.

The following examples are given for purposes of illustration and not by way of limitation:

EXAMPLE 1.

3-(2-PYRAZINYL)-5-(4-PYRIDYL)-1,2,4-TRIAZOLE

Sodium (0.4 gram) is added to pyridine-4-carbonitrile (8.3 grams, 0.08 mole) in methanol, and the solution is allowed to stand for 30 minutes at room temperature. A suspension of pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide (9.6 grams, 0.07 mole) in methanol (160 ml.) is added, and the resulting solution is heated at reflux for 30 minutes. After cooling, the intermediate acylamidrazone is collected by filtration. The acyclic intermediate is then heated at 260°C. for 15 minutes, after which the reaction mixture is cooled to room temperature. Upon recrystallization from acetonitrile-water, 3-(2-pyrazinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 251—252.5°C.

EXAMPLES 2—23.

The following compounds are prepared by the reaction procedure described in Example 1:

Example	Hydrazide	Nitrile	Compound	Melting Point
2	3,4-dichlorobenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,4-triazole	345-346.5°C.
3	6-quinolinecarboxylic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(6-quinolyl)-1,2,4-triazole	313-314.5°C.
4	3-pyridyl-acetic acid hydrazide	4-cyanopyridine	3-(3-pyridylmethyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole	161-162°C.
5	2-furoic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(2-furyl)-1,2,4-triazole	216-217°C.
6	4-chloro-3-sulfamoyl-benzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(4-chloro-3-sulfamoylphenyl)-1,2,4-triazole	335.5-336.5°C.
7	3,5-dimethoxy-benzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole	252-253.5°C.
8	<i>m</i> -chlorobenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(<i>m</i> -chlorophenyl)-1,2,4-triazole	269-271°C.
9	pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide	2-cyanopyridine	5-(2-pyridyl)-3-(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole	248-250°C.
10	isonicotinic acid hydrazide	2-cyanopyrimidine	5-(4-pyridyl)-3-(2-pyrimidinyl)-1,2,4-triazole	274-276°C.
11	3,5-dichlorobenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(3,5-dichlorophenyl)-1,2,4-triazole	298-299.5°C.
12	<i>p</i> -bromobenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(<i>p</i> -bromophenyl)-1,2,4-triazole	263-264°C.
13	4-pyridazinecarboxylic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(4-pyridazinyl)-1,2,4-triazole	276-278°C.

Example	Hydrazide	Nitrile	Compound	Melting Point
14	<i>p</i> -methoxybenzoyl hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-1,2,4-triazole	247–249°C.
15	2-thiophenecarboxylic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(2-thienyl)-1,2,4-triazole	240–241.5°C.
16	<i>p</i> -sulfamoylbenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(<i>p</i> -sulfamoylphenyl)-1,2,4-triazole	301–302°C.
17	2-naphthoic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(2-naphthyl)-1,2,4-triazole	289–390°C
18	3,4-dichloro-5-sulfamoylbenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(3,4-dichloro-5-sulfamoylphenyl)-1,2,4-triazole	330°C. (dec.)
19	pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole	251–252.5°C
20	2-pyridylacetic acid hydrazide	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(2-pyridylmethyl)-1,2,4-triazole	190–191°C.
21	isonicotinic acid hydrazide	4-cyanopyrimidine	5-(4-pyridyl)-3-(4-pyrimidinyl)-1,2,4-triazole	285–286.5°C.
22	4-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide	4-cyanopyrimidine	3,4-di(4-pyrimidinyl)-1,2,4-triazole	302–304°C.
23	2,4-dichloro-5-sulfamoylbenzoyl-hydrazine	4-cyanopyridine	5-(4-pyridyl)-3-(2,4-dichloro-5-sulfamoylphenyl)-1,2,4-triazole	297–299°C

EXAMPLE 24.

3-(*p*-CHLOROPHENYL)-5-(4-PYRIDYL)-1,2,4-TRIAZOLE

To a suspension of isonicotinoylhydrazine (10.9 grams, 0.08 mole) in methanol (250 ml.) is added a solution of ethyl *p*-chloroiminobenzoate (14 grams, 0.08 mole) in methanol (50 ml.). The reaction mixture is refluxed for 30 minutes and is then concentrated until a solid separates out of solution. The mixture is then cooled, and the intermediate acylamidrazone is collected by filtration. The acyclic intermediate is then heated at 280°C. for 15 minutes, after which it is cooled to room temperature. Upon recrystallization from ethanol-water and sublimation, 3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 264.5—265.5°C.

EXAMPLE 25.

N - METHYL - 4 - [3 - (*p* - CHLOROPHENYL) - 1,2,4 - TRIAZOLYL - 5] - PYRIDINIUM IODIDE

To a suspension of 3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole (1 gram, 0.004 mole) in *N,N*-dimethylformamide (25 ml.) is added methyl iodide (1.4 grams, 0.01 mole), and the resulting solution is allowed to stand at room temperature for one hour. The solid which separates during the reaction is collected by filtration. Upon recrystallization from methanol, N-methyl-4-[3-(*p*-chlorophenyl)-1,2,4-triazolyl-5]-pyridinium iodide is obtained, m.p. 275°C.

When in the above procedure 3-(*m*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole is used in place of 3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole, N-methyl-4-[3-(*m*-chlorophenyl)-1,2,4-triazolyl-5]-pyridinium iodide is obtained, m.p. 280—281°C.

EXAMPLE 26.

3,5-DI(2-PYRAZINYL)-1,2,4-TRIAZOLE

Sodium (50 mg.) is added to 2-cyanopyrazine (1 gram, 0.01 mole) in 20 ml. of methanol. The solution is allowed to stand for 1 hour at room temperature and is added to a suspension of pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide (1.4 grams, 0.01 mole) in 50 ml. of methanol. The reaction mixture is heated at reflux for 2 hours and then at room temperature for 16 hours. After cooling, the intermediate acylamidrazone is removed by filtration and is then heated at temperatures of from 200° to 260°C. over 2½ hours. After cooling and recrystallization from methanol-water, 0.8 grams of 3,5-di(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole, m.p. 269—270.5°C. is obtained.

EXAMPLE 27.

1-ACETYL-3,5-DI(2-PYRAZINYL)-1,2,4-TRIAZOLE

A suspension of 3,5-di(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole (0.5 grams) in 20 ml. of acetic anhydride is heated on a steam bath for 17 hours. The resulting solution is filtered and concentrated to a solid. After recrystallization from benzene-hexane, 250 mg. of 1-acetyl-3,5-di(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole is obtained, m.p. 128—130°C.

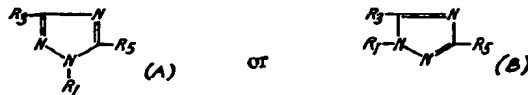
EXAMPLE 28.

1-DIMETHYLCARBAMOYL-3,5-DI(2-PYRAZINYL)-1,2,4-TRIAZOLE

To 2.25 g. (0.01 mole) of 3,5-di(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole in 200 ml. of tetrahydrofuran is added 57% sodium hydride (0.42 g., 0.01 mole). The reaction mixture is heated at reflux for one hour and cooled, and a solution of dimethylcarbamoyl chloride (1 gram, 0.01 mole) in 10 ml. of tetrahydrofuran is added dropwise. The reaction mixture is then refluxed for four hours, cooled, filtered and concentrated to a solid. After recrystallization from benzene, 1-dimethylcarbamoyl-3,5-di(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole is obtained.

WHAT WE CLAIM IS:—

1. A compound of the formula



in which R₁ is a hydrogen atom or a C₁₋₃ alkyl, C₂₋₆ alkanoyl, benzyl, carbamoyl, (C₁₋₆ alkyl) carbamoyl or di(C₁₋₆ alkyl) carbamoyl radical; R₃ is a pyridylmethyl, phenyl or naphthyl radical, a heteroaryl radical, a (5 or 6)-ring-membered non-aryl

heterocyclic radical containing 1 to 3 hetero atoms that are sulfur, oxygen or nitrogen, and optionally having one or two C_{1-3} alkyl substituents, or a substituted phenyl radical where the substituent(s) is/are halogen, C_{1-3} alkyl, sulfamoyl, C_{1-3} alkylsulfamoyl, C_{1-3} alkoxy, C_{2-4} alkanoylamino or di(C_{1-3} alkyl)amino; and R_6 is a (5 or 6)-ring-membered non-aryl heterocyclic radical containing 1 to 3 hetero atoms that are sulfur, oxygen or nitrogen, and optionally having one or two C_{1-3} alkyl substituents, or a heteroaryl radical, provided that where R_6 is pyridyl or substituted pyridyl, R_6 is not pyridyl, (C_{2-3} alkyl)-pyridyl phenyl or (C_{1-3} alkyl)-phenyl.

2. A compound as claimed in claim 1 in which R_1 is a hydrogen atom.

3. A compound as claimed in claim 2 in which R_3 is a halophenyl radical and R_6 is a pyridyl radical.

4. A compound as claimed in claim 2 in which R_3 is a pyrazinyl radical and R_6 is a pyridyl radical.

5. A compound as claimed in claim 2 in which R_3 is a pyrimidinyl radical and R_6 is a pyridyl radical.

6. A compound as claimed in claim 2 in which R_3 is a 3,4-dichloro-5-sulfamoyl-phenyl radical and R_6 is a pyridyl radical.

7. 3-(4-Pyrimidinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.

8. 3-(*p*-Chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.

9. 3-(2-Pyrazinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.

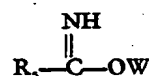
10. An N-oxide of a compound as claimed in any one of claims 1 to 6 having an N-containing heterocyclic substituent in the 3- or 5-position.

11. A non-toxic salt of a compound as claimed in any one of claims 1 to 6.

12. The process that comprises reacting a compound of the formula



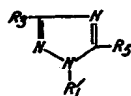
with a compound of the formula



and heating the resulting intermediate compound of formula



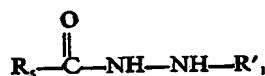
to produce a compound of the formula



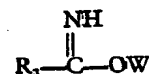
in which R'_1 is a hydrogen atom or a C_{1-3} alkyl radical; W is a C_{1-3} alkyl radical and R_3 and R_6 are as defined in claim 1.

13. A process according to claim 12 in which the intermediate compound is heated at a temperature of from 125° to 300°C.

14. The process that comprises reacting a compound of the formula



with a compound of the formula



and heating the resulting intermediate compound of formula

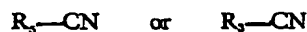


to produce a compound of the formula



- 5 in which each of R', and W is a C₁₋₆ alkyl radical and R₃ and R₅ are as defined in claim 1.

15. The process that comprises reacting a compound of the formula

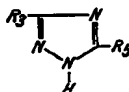


10 with an alkali metal in a C₁₋₆ alkanol, and heating the resulting mixture with a compound of the formula



where R'₁ is as defined in claim 12 and R₃ and R₅ are as defined in claim 1, to produce a compound as claimed in claim 1 in which R₁ is a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl radical.

16. The process that comprises reacting a compound of the formula

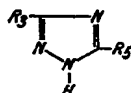


with an alkylating or benzylating agent to produce a compound of the formula



- 20 where R° is a C₁₋₆ alkyl or benzyl radical and R₃ and R₅ are as defined in claim 1.

17. The process that comprises reacting a compound of the formula



with an acylating agent to produce a compound of the formula:



in which R* is a C₂₋₆ alkanoyl or a carbamoyl radical and R₃ and R₅ are as defined in Claim 1.

18. A process that produces a compound as claimed in Claim 1, substantially as hereinbefore described in any one of Examples 1-24 and 26-28.

19. A process that produces a compound as claimed in Claim 11, substantially as hereinbefore described in Example 25.
20. A compound as claimed in Claim 1 when prepared by a process as claimed in any one of Claims 12—18 or an obvious chemical equivalent of such a process.
- 5 21. A compound as claimed in Claim 11 when prepared by a process as claimed in Claim 19 or an obvious chemical equivalent of such a process. 25
22. A composition useful in the treatment of gout that comprises a pharmaceutically acceptable carrier and a compound as claimed in any one of Claims 1—6, 10 and 11 as the active ingredient.
- 10 23. A composition as claimed in Claim 22 in the form of a tablet, capsule, elixir or suspension. 30
24. A composition as claimed in Claim 22 substantially as hereinbefore described in any one of Formulations I to III.
- 15 25. A composition as claimed in Claim 22 in the form of a syrup or sterile injectable liquid. 35
26. A composition as claimed in any one of Claims 22 to 24 in which the active ingredient is 3-(*p*-chlorophenyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.
27. A composition as claimed in any one of Claims 22 to 24 in which the active ingredient is 3-(2-pyrazinyl)-5-(4-pyridyl)-1,2,4-triazole.
- 20 28. A composition as claimed in any one of Claims 22 to 24 in which the active ingredient is a compound as claimed in any one of Claims 2—7. 40
29. A method for the prevention and treatment of gout in non-human animals that comprises orally administering to a susceptible animal a compound as claimed in any one of Claims 1—11, 20 and 21.

For the Applicants,
D. YOUNG & CO.,
Chartered Patent Agent,
9 & 10 Staple Inn,
London WC1V 7RD.

Printed for Her Majesty's Stationery Office by the Courier Press, Leamington Spa, 1974.
Published by the Patent Office, 25 Southampton Buildings, London, WC2A 1AY, from
which copies may be obtained.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.